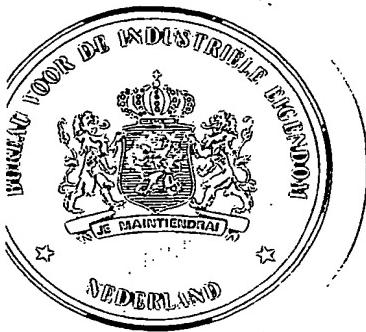


KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN



Bureau voor de Industriële Eigendom



Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 27 november 2003 onder nummer 1024899, ten name van:

SANDOZ G.M.B.H

te Kundl (Oostenrijk)

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Vaste ramipril-bevattende farmaceutische samenstellingen",
 onder inroeping van een recht van voorrang, gebaseerd op de in Verenigd Koninkrijk op
 22 januari 2003 onder nummer 301471 ingediende aanvraag om octrooi, en
 dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 4 mei 2004.

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
 voor deze,

Mw. D.L.M. Brouwer

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1024899

B. v.d. I.E.

27 nov. 2003

Abstract

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op vaste, farmaceutische samenstellingen
5 die ramipril omvatten met een geschikt laag watergehalte, en werkwijzen voor het bereiden van dergelijke samenstellingen. Een samenstelling met een watergehalte dat lager is dan ongeveer 5,5 gew.%, zoals gemeten met een Karl-Fischeranalyse, geniet de voorkeur. Een dergelijk laag watergehalte kan worden bereikt met een combinatie van geschikte hulpstoffen met een laag watergehalte, procesparameters die de opname van
10 vocht tijdens de bereiding voorkomen en goed verpakkingsmateriaal dat de opname van vocht tijdens opslag van de uiteindelijke doseringsvorm tijdens de houdbaarheidsperiode voorkomen. Bij de bereiding heeft een omgeving van gelijk of minder dan 35 % RH bij omgevingstemperatuur de voorkeur, bij voorkeur in een omgeving van gelijk of minder dan 35 % RH bij 30 °C of lager.

Vaste ramipril-bevattende farmaceutische samenstellingen

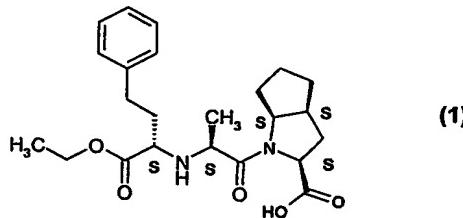
De onderhavige uitvinding heeft betrekking op vaste farmaceutische samenstellingen die ramipril met een geschikt laag watergehalte omvatten, en werkwijzen voor het bereiden van dergelijke samenstellingen.

Beschrijving van de uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op stabiele, farmaceutische samenstellingen die ramipril bevatten en op werkwijzen voor het bereiden van dergelijke samenstellingen.

Ramipril (1) komt overeen met (2S,3aS,6aS)-1-<{(S)-N-[(S)-1-carboxy-3-fenyl-propyl]-alanyl}octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonzuur-1-ethylester en wordt toegepast voor de behandeling van o.a. hypertensie, hartverlamming en nefropathia.

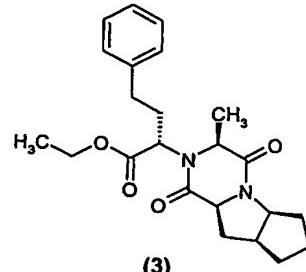
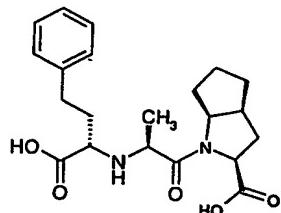
15



De bereiding van ramipril wordt beschreven in EP 0 079 022 A2.

Stabiliteit is een belangrijk aspect van een farmaceutische samenstelling. De afbraak van ramipril gebeurt hoofdzakelijk via twee wegen: De hydrolyse tot ramiprildizuur [(2); verontreiniging E beschreven in de European Pharmacopoeia] en de ringvorming tot ramiprildiketopiperazide [(3); verontreiniging D beschreven in European Pharmacopoeia].

25



De informatie die wordt gegeven in EP 0 314 878 A1 op basis van data die zijn gegenereerd met testen op spanningsstabiliteit van commerciële ramiprilformuleringen (bijv. Delix®), en data die intern zijn gegenereerd tijdens de ontwikkeling van eigen formuleringen laten zien dat de belangrijkste instabiliteit wordt veroorzaakt door de vorming van diketopiperazide. Tabel 1 toont het niveau van ramiprildiketopiperazide en ramiprildizuur na opslag van Delix® 1,25 mg (batchnummer C-423; afkomstig van de Duitse markt) gedurende 8 weken bij 40 °C / 75 % relatieve luchtvochtigheid (RH).

10 Tabel 1:

ramiprildiketopiperazide [%]	ramiprildizuur [%]
2,16	0,16

15 Tenzij anders aangegeven, zijn de gemeten waarden in percentages van ramipril (1); ramiprildizuur (2) en ramiprildiketopiperazide (3) gegenereerd met geschikte HPLC-werkwijzen, bijv. zoals die beschreven in de European Pharmacopoeia 2001, monografie "Ramipril".

De European Pharmacopoeia stelt en beveelt een limiet van 0,5 % aan voor diketopiperazide. Bij voorkeur is de stabiliteit van de commerciële samenstelling zodanig dat na opslag van 3 maanden, bij voorkeur van 6 maanden, in een gereguleerde omgeving van 40 °C / 75 % RH het verlies van het werkzame bestanddeel minder is dan 5 % en de toename aan verontreinigingen bij voorkeur minder dan twee keer de hoeveelheid genoemd in de relevante Pharmacopoeia, in het geval van ramipril de European Pharmacopoeia voor de relevante verontreiniging in het werkzame bestanddeel. In het bijzondere geval van ramipril zal het niveau van ramiprildiketopiperazide bij voorkeur niet hoger dan 1,0% mogen zijn na opslag van 3 maanden, bij voorkeur van 6 maanden bij 40 °C / 75 % RH.

In EP 0 314 878 A1 is het gedetailleerd beschreven dat ramiprilformuleringen die zijn vervaardigd met standaardtechnologieën een aanzienlijke mate van instabiliteit laten zien. Hoechst slaagde erin om het stabiliteitsprobleem op te lossen door een commercieel dure en technisch gecompliceerde technologie (bekleden van ramipril met een polymeer voorafgaand aan het samenpersen).

Er werd verrassenderwijze gevonden dat deze stabiliteitsproblemen uit de stand van de techniek opgelost kunnen worden, indien bij het toepassen van farmaceutische standaardtechnologieën het watergehalte in de uiteindelijke formulering op de juiste wijze wordt geregeld of beperkt. Er werd gevonden dat de stabiliteit met de voorgestelde formuleringen en werkwijzen zelfs wordt verbeterd t.o.v. de ramiprilformuleringen die thans op de markt verkrijgbaar zijn. Er werd verrassenderwijze gevonden dat andere bekende werkwijzen voor het stabiliseren van ACE-remmers (formuleringen met zuurdonoren, formuleringen met natriumbicarbonaat) geen voldoende stabiele formulering opleverden, tenzij het watergehalte tegelijkertijd goed werd beheerst. Daarnaast werd er verrassenderwijze gevonden dat testformuleringen met beheerst watergehalte, waarbij niet de werkwijzen volgens de stand van de techniek werden toegepast, ook voldoende stabiel bleken te zijn. Terwijl de testen werden geconcentreerd op tabletformuleringen, kon worden aangetoond dat het principe ook geschikt is voor capsules en wordt het ook als geschikt voor sachets beschouwd. De ringvorming van ramipril tot ramiprildiketopiperazide lijkt direct verband te hebben met de aanwezigheid van vocht in de formulering.

Daarom heeft de uitvinding betrekking op een vaste, farmaceutische samenstelling omvattende:

- (a) een doeltreffende hoeveelheid van ramipril en/of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan en
- (b) een of meer farmaceutisch aanvaardbare hulpstoffen, waarbij de samenstelling een geschikt laag watergehalte heeft.

Vaste, farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding omvatten tabletten, capsules, capsuleletten en sachetten. Tablet kunnen op geschikte wijze worden bekleed (met een laag beklede tabletten, pillen). Capsule-formuleringen kunnen zowel zachte als harde capsules omvatten.

De vorm van ramipril en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan is niet in het bijzonder beperkt en omvat alle farmaceutisch aanvaardbare anhydrenen, solvaten, hydraten, kristallijne en amorfie vormen. De hoeveelheid ramipril in de vaste, farmaceutische samenstelling is niet in het bijzonder beperkt en omvat iedere hoeveelheid die farmaceutisch doeltreffend is.

Laag watergehalte kan worden bereikt met een combinatie van geschikte hulpstoffen die een laag watergehalte laten zien, procesparameters die de opname van

- vocht tijdens de bereiding voorkomen en goed verpakkingsmateriaal dat de opname van vocht tijdens opslag van de uiteindelijke doseringsvorm tijdens de houdbaarheidsperiode voorkomen. Geschikte hulpstoffen met een laag watergehalte zijn met de meeste voorkeur speciale kwaliteiten van microkristallijn cellulose (bijv.
- 5 Avicel PH 112), zetmeel (bijv. Starch 1500 LM), siliciumdioxide (bijv. Syloid AL-1 FP), calciumwaterstoffsfaat (bijv. Dicafos A), maar zijn niet beperkt tot de hiergenoemde hulpstoffen, maar strekken zich uit over alle bekende hulpstoffen met een laag watergehalte, inclusief verdunningsmiddelen, bindmiddelen, smeermiddelen, desintegreermiddelen, kleurmiddelen enz.
- 10 In een andere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding kunnen een of meer van de hulpstoffen zijn gedroogd voorafgaande aan de toepassing of tijdens de bereidingswerkijze om het vereiste niveau aan watergehalte te bewerkstelligen. Zelfs indien hulpstoffen met lage watergehalten worden toegepast, zijn het mengsel en de uiteindelijke formulering gevoelig voor de opname van vocht tijdens de bereiding en tijdens opslag. Verzameling van vocht tijdens het bewerken kan goed worden beperkt door de bereiding onder beheerde omgevingscondities uit te voeren. De bereiding in een omgeving van gelijk aan of minder dan 35 % RH bij omgevingstemperatuur heeft de voorkeur, bij voorkeur in een omgeving van gelijk aan of minder dan 35 % RH bij 30 °C of lager.
- 15 20 Verzameling van vocht tijdens opslag kan goed worden voorkomen door verpakkingsmaterialen te gebruiken waarvan bekend is dat deze nauw sluit op een tegen vochtdoordringing geschikte wijze. Verpakkingsmaterialen die de voorkeur genieten, zijn containers inclusief deksel die uit polyetheen, polypropeen en/of glas bestaan, en blister- of stripverpakkingen die uit aluminium of polyetheen met hoge dichtheid bestaan.
- 25 Daarom zijn andere uitvoeringsvormen volgens de uitvinding verpakkingen die samenstellingen omvatten van een geschikt laag watergehalte die zijn verpakt met verpakkingsmaterialen die nauw sluiten op een tegen vochtdoordringing geschikte wijze, bij voorkeur verpakkingsmaterialen zoals hierboven genoemd.
- 30 Het watergehalte in de samenstelling kan bijvoorbeeld worden bepaald door verlies-tijdens-drogen (LOD)- en/of Karl-Fischer (KF)-analyse die bekend zijn bij deskundigen. Voor de bepaling van alle genoemde data worden de hieronder genoemde werklijnen toegepast. Van deze twee werklijnen geldt KF als meer reproduceerbaar

en specifiek. Daarom is KF de voorkeurswerkwijze om het watergehalte in farmaceutische formuleringen te bepalen.

- 5 LOD: Voor tabletformuleringen worden tabletten tot poeder in een mortier verpulverd met een stamper. Voor capsule- of sachetformuleringen wordt de inhoud van de capsule of sachet geleegd. Het verlies-tijdens-drogen van ongeveer 1,0 g van het monster wordt bepaald op een vochtbalans, bijv. Mettler LP 16. Het mengsel wordt gelijk verdeeld over de weegplaat van de vochtbalans. De weegplaat wordt voorverwarmd tot 80 °C en het mengsel wordt vervolgens 15 minuten lang bij 80 °C gedroogd.
- 10 KF: Voor tabletformuleringen worden tabletten tot poeder in een mortier verpulverd met een stamper. Voor capsule- of sachetformuleringen wordt de inhoud van de capsule of sachet geleegd. Het watergehalte wordt bepaald van 0,1 g monster met een automatisch KF-apparaat, bijv. Metrohm 784 KFP Titrino, met gebruikelijke Karl-Fischerreagentia.
- 15 Bereiding van het product met eerder gebruikte hulpstoffen resulteert in een aanzienlijk grote afname van ramipril en toename van ramiprildiketopiperazide bij opslag. In EP 0 317 878 A1 werd de toename van ramiprildiketopiperazide tot 22,8 % na 6 maanden bij 40 °C / 70 % RH en de afname van ramipril tot 20 % na 6 maanden bij 40 °C toegeschreven aan mechanische spanning, en daarom werd het werkzame bestanddeel bekleed om dit te beschermen tegen mechanische spanning.
- 20 Commerciële ramiprilformuleringen kunnen als referentie worden beschouwd voor formuleringen die met gebruikte hulpstoffen worden bereid en die normale niveaus aan watergehalte laten zien. De resultaten voor ramiprilformuleringen die worden bereikt met LOD en KF worden getoond in tabellen 2 en 3.
- 25

Tabel 2: Watergehalte van oorspronkelijke formulering zoals bepaald met KF

Productnaam	Batchnr.	Sterkte	Formulering	Land	Watergehalte [gew.%]
Delix®	40A428	2,5mg	Tabletten	Duitsland	8,00
Delix®	40A475	5mg	Tabletten	Duitsland	7,34
Delix® Protect	1W425	10mg	Tabletten	Duitsland	7,24
Tritace®	W245	1,25mg	Capsule	Oostenrijk	11,07
Tritace®	A232	2,5mg	Capsule	Oostenrijk	10,03
Tritace®	A228	5mg	Capsule	Oostenrijk	9,95
Tritace®	W429	10mg	Tabletten	Oostenrijk	7,78

Tabel 3: Watergehalte van oorspronkelijke formulering zoals bepaald met LOD

Productnaam	Batchnr.	Sterkte	Formulering	Land	Watergehalte [gew.%]
Delix®	40A428	2,5mg	Tabletten	Duitsland	6,37%
Delix®	40A475	5mg	Tabletten	Duitsland	6,11%
Delix® Protect	1W425	10mg	Tabletten	Duitsland	5,97%
Tritace®	W245	1,25mg	Capsule	Oostenrijk	9,52%
Tritace®	A232	2,5mg	Capsule	Oostenrijk	8,68%
Tritace®	A228	5mg	Capsule	Oostenrijk	8,40%
Tritace®	W429	10mg	Tabletten	Oostenrijk	6,70%

Dit type formulering is slechts stabiel indien ramipril door een polymeerbarrière wordt gescheiden van de waterbevattende hulpstoffen. Het effect van de barrière werd 5 in EP 0 317 818 A1 toegeschreven aan de verminderde mechanische spanning tijdens het samenpersen, maar volgens onze verrassende resultaten kan dit ook worden toegeschreven aan het minimaliseren van het contact van ramipril met water tijdens opslag over de houdbaarheidsperiode.

Stabiliteitsresultaten die met voorbeelden 3 en 4 zijn gegenereerd, laten de 10 superieure stabiliteit van formuleringen met lage watergehalten (tabel 4) zien.

Tabel 4: Stabiliteit van ramipril in tabletten als een functie van het watergehalte

Ramipril-assay [%]	
	voorbeeld 3 (watergehalte met LOD: 2,71 gew%)
begin	101,11
1 week	102,23
2 weken	99,90
4 weken	101,21
	Voorbeeld 4 (watergehalte met LOD: 6,60 gew.%)
begin	97,85
1 week	90,73
2 weken	-
4 weken	-

Naast de keuze voor hulpstoffen met een laag watergehalte is het uitvoeren van 15 de bereiding in een omgeving met voldoende lage relatieve luchtvochtigheid noodzakelijk, zoals in het bijgevoegde voorbeeld wordt getoond. Een mengsel dat is bereid volgens voorbeeld 1 werd 6 uur lang blootgesteld aan goed gedefinieerde omgevingscondities van relatieve vochtigheid bij omgevingstemperatuur. Slechts wanneer de relatieve vochtigheid op ongeveer 30 % wordt gehouden, kan het 20 oorspronkelijke vochtgehalte worden gehandhaafd. Bij omgevingsvochtigheidniveaus (50 - 60 %) heeft het mengsel al na 2 uur significant veel vocht opgenomen (tabel 5). In beschouwing nemend dat normale bewerkingstijden voor farmaceutische producten in

het traject van 8 uur tot een week liggen, wordt de beheersing van deze parameter noodzakelijk.

5 Tabel 5: Wateropname in tabletten als een functie van de relatieve vochtigheid tijdens productie

Tijd [uur]	30% RH		50-60% RH		70% RH	
	LOD [gew.%]	KF [gew.%]	LOD [gew.%]	KF [gew.%]	LOD [gew.%]	KF [gew.%]
2	3,21	4,09	5,31	6,60	5,79	6,87
4	3,19	5,33	5,41	6,62	7,49	7,70
6	3,51	4,24	5,91	6,67	7,90	8,46

De derde factor om de vochtigheid te beheersen in het uiteindelijke product is het verhinderen van de opname van vocht tijdens opslag. Het is algemeen bekend dat het bewaren van producten in de containers inclusief deksel die bestaan uit polyetheen, 10 polypropeen en/of glas of in blister- en/of stripverpakkingen die bestaan uit aluminium of polyetheen met hoge dichtheid voorkomt dat deze vocht opnemen gedurende opslag tijdens de houdbaarheidsperiode. Tabel 6 laat de opname van vocht zien van tabletten die zijn bereid volgens voorbeeld 1 en bewaard bij 40 °C / 75 % RH in verscheidene verpakkingsmaterialen. Terwijl blisterverpakkingen van trilaminaat (PVC/PE/PVDC 15 250 µm/25 µm/ 90 gsm en aluminiumfolie 20 µm) hun verzadigingsniveau al na 1 maand bereiken, laten containers van polypropeen met deksels van polyetheen en Alu/Alu-stripverpakkingen tot 6 maanden lang geen toename in het watergehalte zien.

Tabel 6: Watergehalte als een functie van het verpakkingsmateriaal

Tijd [maanden]	LOD [gew.%]		
	blisterverpakking van PVC/PE/PVDC 250µ/25µ/90 gsm en aluminiumfolie 20 µm	<i>Alu/Alu 40 µm stripverpakking</i>	container van polypropeen met deksel van polyetheen
0	3,29	3,29	3,29
1	5,70	3,51	-
2	5,79	2,61	-
3	-	2,30	2,81
6	-	1,93	2,79

20

Toepassing van de bovengenoemde bestanddelen levert op betrouwbare wijze samenstellingen met een geschikt laag watergehalte op, bij voorkeur minder dan 4,0

gew.%, met de meeste voorkeur minder dan 3,0 gew.% zoals gemeten met LOD, of minder dan 5,5 gew.%, met de meeste voorkeur minder dan 4,5 gew.% zoals gemeten met KF. Door toepassing van geschikte verpakkingstechnologieën kan het vochtgehalte in de formulering voldoende laag worden gehouden.

5 Er werd verrassenderwijze waargenomen dat deze farmaceutische samenstellingen alleen voldoende stabiel blijken onder versnellende testcondities wanneer het watergehalte laag is. Gelijktijdig met de toename van het vocht treedt afbraak tot diketopiperazide op.

10 Voorbeelden

Voorbeeld 1:

Tijdens de bereidingswerkwijze worden de omgevingscondities op 30 % RH / 30°C gehouden. Gemalen glycine-waterstofchloride (0,300 kg) wordt droog vermengd met

15 ramipril (0,125 kg), microkristallijn cellulose (Acivel PH112; 7,125 kg), siliciumdioxide-precipitaat (Syloid AL-1-FP; 0,800 kg) en voorgelatineerd zetmeel (Starch 1500 LM; 0,450 kg), en het resulterende mengsel wordt droog vermengd met glyceroldibehenaat (Compritol ATO 888; 0,200 kg) en geperst tot 100.000 tabletten die ieder 1,25 mg ramipril bevatten.

20 Voor het bijgevoegde stabiliteitsonderzoek worden de tabletten onmiddellijk verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVDC 250 µm/25 µm/ 90 gsm en aluminiumfolie 20 µm en stripverpakkingen van Alu/Alu 40 µm. De monsters worden onderworpen aan stabiliteitstesten bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de tabletten na bereiding is 3,19 gew.%.

25

Tabel 7: Stabiliteit en watergehalte als een functie van het verpakkingsmateriaal

Verpakking	stripverpakking van Alu/Alu 40 µm			blisterverpakking van PVC/PE/PVDC 250µm/25µm/90 gsm en aluminiumfolie 20 µm		
	LOD [maanden]	Ramipril [%]	Diketopi- perazide [%]	LOD [gew.%]	Ramipril [%]	Diketopi- perazide [%]
0	3,19	98,68	0,12	3,19	98,68	0,12
2	2,91	97,87	0,12	5,81	65,63	9,68

Voorbeeld 1 laat zien dat farmaceutische samenstellingen die zijn bereid met glycinewaterstofchloride voldoende stabiel blijken bij versnellende testcondities wanneer het watergehalte laag is, maar die instabiel blijken wanneer het watergehalte in de farmaceutische formuleringen toeneemt tot normale vochtniveaus.

5

Voorbeeld 2:

- Tijdens de bereidingswerkijze worden de omgevingscondities op 30 % RH / 30 °C gehouden. Gemalen glycinewaterstofchloride (0,300 kg) wordt droog vermengd met ramipril (0,500 kg), microkristallijn cellulose (Acivel PH112; 29,36 kg),
 10 siliciumdioxide-precipitaat (Sylloid AL-1-FP; 3,200 kg) en voorgelatineerd zetmeel (Starch 1500 LM; 1,800 kg) en Iron Oxide Red (0,040 kg), en het resulterende mengsel wordt droog vermengd met glyceroldibehenaat (Compritol ATO 888; 0,800 kg) en geperst tot 100.000 tabletten die ieder 5 mg ramipril bevatten, die onmiddellijk in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVDC 250 µm/25 µm/ 90 gsm en aluminiumfolie 20
 15 µm, stripverpakkingen van Alu/Alu 40 µm en containers van polypropeen met deksels van polyetheen worden verpakt. Het LOD van de tabletten na bereiding is 3,19 gew.%.

Tabel 8: Stabiliteit van ramipril (1), aanmaak van ramiprildiketopiperazide (3) en het watergehalte als functie van het verpakkingsmateriaal

Verpakking	blisterverpakking van PVC/PE/PVDC 250µm/25µm/90 gsm en aluminiumfolie 20 µm			stripverpakking van Alu/Alu 40 µm			container van polypropeen met deksel van polyetheen		
Tijd [maanden]	LOD [gew.%]	(1) [%]	(3) [%]	LOD [gew.%]	(1) [%]	(3) [%]	LOD [gew.%]	(1) [%]	(3) [%]
0	2,41	99,78	0,14	2,41	99,78	0,14	2,41	99,78	0,14
1	3,97	99,56	0,09	1,90	100,88	0,12	-	-	-
2	4,71	92,54	3,89	2,11	101,61	0,18	-	-	-
3	-	-	-	1,50	99,34	0,16	2,19	99,43	0,15
6	-	-	-						

20

Voorbeeld 2 ondersteunt de bevindingen van voorbeeld 1. Voorbeeld 2 laat in het bijzonder zien dat samenstellingen met lage vochtigheid diketopiperazideniveaus houden die ver beneden de limiet van 0,5 % liggen, zoals die zijn vermeld in de European Pharmacopoeia en ver beneden de resultaten die zijn verkregen voor

commerciële ramiprilformuleringen (Delix® 1,25 mg batchnummer C-423; afkomstig van de Duitse markt; 2,16 % diketopiperazide).

Voorbeeld 3:

- 5 Analoog aan voorbeeld 1 worden stripverpakkingen van aluminium bereid die tabletten met de volgende samenstelling bevatten: ramipril (1,25 mg), microkristallijn cellulose (Acivel PH112; 50,32 mg), siliciumdioxide-precipitaat (Syloid AL-1-FP; 4,6 mg), lactose (Lactose DCL-21; 37 mg) en glyceroldibehenaat (Compritol ATO 888; 1,83 mg) op laboratoriumschaal bij omgevingscondities. De tabletten worden verpakt in
 10 stripverpakkingen van Alu/Alu 40 µm en op stabiliteit getest bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de tabletten na bereiding is 2,71 gew.%.

Tabel 9: Stabiliteit bij laag watergehalte

	ramipril [%]
begin	101,11
1 week	102,23
2 weken	99,90
4 weken	101,21

- 15 Voorbeeld 3 laat zien dat farmaceutische samenstellingen die zijn bereid met geschikte hulpstoffen en die geen stabilisatiemiddelen uit de stand van de techniek bevatten 4 weken lang geen significante afbraak laten zien wanneer deze onder versnellende testcondities worden bewaard.

20 **Voorbeeld 4:**

- Analoog aan voorbeeld 1 worden aluminium stripverpakkingen bereid die tabletten met de volgende samenstelling bevatten: ramipril (1,25 mg), zetmeel (Starch 1500; 20,32 mg), siliciumdioxide-precipitaat (Aerosil 200; 1,00 mg), lactose (Lactose DCL-21; 78,00 mg) Ac-Di-Sol (4,00 mg) en Sterotex (1,80 mg) op laboratoriumschaal bij
 25 omgevingscondities. De tabletten worden verpakt in stripverpakkingen van Alu/Alu 40 µm en op stabiliteit getest bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de tabletten na bereiding is 6,60 gew.%.

Tabel 10: Stabiliteit bij hoog watergehalte

	ramipril [%]
begin	97,85
1 week	90,73
2 weken	-
4 weken	-

- Voorbeeld 4 laat zien dat farmaceutische samenstellingen die zijn bereid met gebruikelijke hulpstoffen en die geen stabilisatiemiddelen uit de stand van de techniek
5 bevatten niet stabiel blijken wanneer ze onder versnellende testcondities worden bewaard. Al na opslag van een week is het ramiprilgehalte met meer dan 5 % afgenomen.

Voorbeeld 5:

- 10 Op laboratoriumschaal bij omgevingscondities worden capsules bereid die ramipril (1,25 mg) en zetmeel (Starch 1500; 138,75 mg) bevatten door het droog vermengen van ramipril en Starch 1500 en wordt het mengsel in gebruikelijke, harde gelatine-capsules gebracht. De capsules worden verpakt in stripverpakkingen van Alu/Alu 40 μm en op stabiliteit getest bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de capsules is 8,27 gew.%.
15

Tabel 11: Stabiliteit bij hoog watergehalte

	Diketopiperazide [%]
begin	0,15
1 week	0,81
2 weken	-
4 weken	2,14
6 weken	3,93

- Voorbeeld 5 laat zien dat capsule-formuleringen die een gebruikelijk niveau aan watergehalte hebben niet stabiel blijken wanneer deze onder versnellende testcondities worden bewaard. Na opslag van 6 weken bij versnellende testcondities is het diketopiperazidegehalte tot 4 % toegenomen.

Voorbeeld 6:

Analoog aan voorbeeld 5 worden aluminiumstripverpakkingen bereid die capsules met de volgende samenstelling bevatten: ramipril (1,25 mg), zetmeel (Starch 1500; 37,00 mg) en perlitol (148,75 mg) worden vermengd en het mengsel wordt in gebruikelijke

- 5 capsules gebracht op laboratoriumschaal en bij omgevingscondities. De capsules worden verpakt in stripverpakkingen van Alu/Alu 40 μm en op stabiliteit getest bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de capsules is 5,79 gew.%.

Tabel 12: Stabiliteit bij hoog watergehalte

	Diketopiperazide [%]
begin	0,19
1 week	0,81
2 weken	-
4 weken	1,23
6 weken	3,01

10

Voorbeeld 6 ondersteunt de ondervindingen van voorbeeld 5. Een LOD boven 5 gew.% maakt geen voldoende stabiele formulering mogelijk. Een significante trend naar stabilisatie met verlaagd vochtgehalte is duidelijk.

15 **Voorbeeld 7:**

Analoog aan voorbeeld 5 worden aluminium stripverpakkingen bereid die capsules met de volgende samenstelling bevatten: ramipril (1,25 mg), microkristallijn cellulose (Acivel PH112; 71,48 mg), zetmeel (Starch 1500; 20,47 mg) en arginine (1,80 mg) worden vermengd en in gebruikelijke capsules gebracht op laboratoriumschaal bij

- 20 omgevingscondities. De capsules worden verpakt in stripverpakkingen van Alu/Alu 40 μm en op stabiliteit getest bij 40 °C / 75 % RH. Het LOD van de capsules is 3,24 gew.%.

Tabel 13: Stabiliteit bij laag watergehalte

	Diketopiperazide [%]
begin	0,71
1 week	0,23
2 weken	-
4 weken	0,32

Voorbeeld 7 laat zien dat capsule-formuleringen die een laag watergehalte vertonen aanzienlijk stabiel blijken voor ringvorming van het werkzame bestanddeel tot 5 diketopiperazide wanneer deze bij versnellende testcondities worden bewaard. Voorbeelden 5, 6 en 7 laten zien dat het principe van het stabiliseren van ramiprilformuleringen door het uitsluiten van vocht in de formulering ook voor capsule-formuleringen geldt. Het bepaalde ramiprilgehalte blijft ook boven 95 %.

Conclusies

1. Vaste, farmaceutische samenstelling omvattende:
 - (a) een doeltreffende hoeveelheid van ramipril en/of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan en
 - (b) een of meer farmaceutisch aanvaardbare hulpstoffen, waarbij de samenstelling een geschikt laag watergehalte heeft.
2. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij het watergehalte lager is dan ongeveer 5,5 gew.%, zoals gemeten met een Karl-Fischeranalyse.
3. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij het watergehalte lager is dan ongeveer 4,5 gew.%, zoals gemeten met een Karl-Fischeranalyse.
- 15 4. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij ramipril en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar anhydraat, solvaat, hydraat en/of in kristallijne en amorfie vorm is.
- 20 5. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de farmaceutische samenstelling een tablet is.
6. Samenstelling volgens conclusie 5, waarbij de tablet op een geschikte wijze is bekleed tot een met een laag beklede tablet en/of een pil.
- 25 7. Samenstelling volgens een van de conclusies 1 - 4, waarbij de farmaceutische samenstelling een capsule is.
8. Samenstelling volgens een van de conclusies 1 - 4, waarbij de farmaceutische samenstelling een sachet is.
- 30 9. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de hulpstoffen een geschikt laag watergehalte hebben.

10. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen microkristallijn cellulose is.

11. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen zetmeel is.

5

12. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen siliciumdioxide is.

10

13. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen calciumwaterstoffsfaat is.

14. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen lactose is.

15

15. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffenmannitol is.

16. Samenstelling volgens conclusie 9, waarbij een van de hulpstoffen calciumsulfaat is.

20

17. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij een of meer hulpstoffen zijn gedroogd voorafgaand aan de toepassing of tijdens de bereidingswerkijze om het vereiste niveau aan watergehalte te bewerkstelligen.

18. Werkwijze voor het bereiden van een vaste, farmaceutische samenstelling omvattende:

25

(a) een doeltreffende hoeveelheid van ramipril en/of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan en

(b) een of meer farmaceutisch aanvaardbare hulpstoffen,
waarbij de omgevingscondities tijdens de bereiding op een relatieve vochtigheid van gelijk of minder dan 35% bij omgevingstemperatuur of lager wordt gehouden.

30

19. Werkwijze volgens conclusie 18, waarbij de omgevingscondities tijdens de bereiding op een relatieve vochtigheid van gelijk of minder dan 35% bij 30°C of lager wordt gehouden.

20. Werkwijze volgens conclusie 18 of 19, waarbij de farmaceutische samenstelling wordt verpakt in een verpakkingsmateriaal dat nauw sluit op een wijze die geschikt is om vochtdoording te voorkomen.
- 5
21. Werkwijze volgens conclusie 20, waarbij het verpakkingsmateriaal een container inclusief deksel is die uit polyetheen, polypropreen en/of glas bestaat.
- 10
22. Werkwijze volgens conclusie 20, waarbij het verpakkingsmateriaal een strip- of blisterverpakking is die uit aluminium dat op een geschikte wijze bekleed kan zijn of uit polyetheen met hoge dichtheid bestaat.
- 15
23. Verpakking omvattende een samenstelling volgens een van de conclusies 1 - 17, waarbij de samenstelling is verpakt met verpakkingsmateriaal dat nauw sluit op een tegen vochtdoording geschikte wijze.
24. Verpakking volgens conclusie 23, waarbij het verpakkingsmateriaal een container inclusief deksel is die uit polyetheen, polypropreen en/of glas bestaat.
- 20
25. Verpakking volgens conclusie 23, waarbij het verpakkingsmateriaal een strip- of blisterverpakking is die uit aluminium dat op een geschikte wijze bekleed kan zijn of uit polyetheen met hoge dichtheid bestaat.